

act

R E P U B L I Q U E F R A N C A I S E

10/088322 #2



PCT/FR 00 / 0 3 5 3 4

4

FR00/3534

REC'D 29 JAN 2001	
WIPO	PCT

BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION

COPIE OFFICIELLE

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

Fait à Paris, le 22 DEC. 2000

Pour le Directeur général de l'Institut
national de la propriété industrielle
Le Chef du Département des brevets

Martine PLANCHE

DOCUMENT DE PRIORITÉ

PRÉSENTÉ OU TRANSMIS
CONFORMÉMENT À LA
RÈGLE 17.1 a) OU b)

INSTITUT
NATIONAL DE
LA PROPRIÉTÉ
INDUSTRIELLE

SIEGE
26 bis. rue de Saint Petersburg
75800 PARIS cedex 08
Téléphone : 01 53 04 53 04
Télécopie : 01 42 93 59 30
<http://www.inpi.fr>

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 540 W / 250899

REMISE DES PIÈCES DATE 14 DEC 1999 LIEU 75 INPI PARIS N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI 9915717 DATE DE DÉPÔT ATTRIBUÉE PAR L'INPI 14 DEC. 1999		1 NOM ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE À QUI LA CORRESPONDANCE DOIT ÊTRE ADRESSÉE KUGEL Dominique SANOFI-SYNTHELABO Département Brevets 174 avenue de France 75013 Paris France	
Vos références pour ce dossier (facultatif) DK/ct			
Confirmation d'un dépôt par télécopie <input type="checkbox"/> N° attribué par l'INPI à la télécopie			
2 NATURE DE LA DEMANDE		Cochez l'une des 4 cases suivantes	
Demande de brevet		<input checked="" type="checkbox"/>	
Demande de certificat d'utilité		<input type="checkbox"/>	
Demande divisionnaire		<input type="checkbox"/>	
<i>Demande de brevet initiale</i> <i>ou demande de certificat d'utilité initiale</i>		N°	Date <input type="text"/>
		N°	Date <input type="text"/>
Transformation d'une demande de brevet européen <i>Demande de brevet initiale</i>		<input type="checkbox"/>	Date <input type="text"/>
		N°	Date <input type="text"/>
3 TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum) Dérivés de quinazolidione et phtalimide, leurs préparations et leurs applications en thérapeutique			
4 DÉCLARATION DE PRIORITÉ OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE LA DATE DE DÉPÔT D'UNE DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE		Pays ou organisation Date <input type="text"/> N° Pays ou organisation Date <input type="text"/> N° Pays ou organisation Date <input type="text"/> N° <input type="checkbox"/> S'il y a d'autres priorités, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»	
5 DEMANDEUR		<input type="checkbox"/> S'il y a d'autres demandeurs, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»	
Nom ou dénomination sociale		SANOFI-SYNTHELABO	
Prénoms			
Forme juridique		Société Anonyme	
N° SIREN			
Code APE-NAF			
Adresse	Rue	174 avenue de France	
	Code postal et ville	75013	Paris
Pays		France	
Nationalité		française	
N° de téléphone (facultatif)			
N° de télécopie (facultatif)			
Adresse électronique (facultatif)			

REMISE DES PIÈCES DATE 14 DEC 1999 LIEU 75 INPI PARIS N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI 9915717		Réservé à l'INPI		DB 540 W / 260899	
Vos références pour ce dossier : <i>(facultatif)</i>			DK/ct		
6 MANDATAIRE					
Nom					
Prénom					
Cabinet ou Société					
N° de pouvoir permanent et/ou de lien contractuel					
Adresse		Rue			
		Code postal et ville			
N° de téléphone <i>(facultatif)</i>					
N° de télécopie <i>(facultatif)</i>					
Adresse électronique <i>(facultatif)</i>					
7 INVENTEUR (S)					
Les inventeurs sont les demandeurs			<input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non Dans ce cas fournir une désignation d'inventeur(s) séparée		
8 RAPPORT DE RECHERCHE			Uniquement pour une demande de brevet (y compris division et transformation)		
Établissement immédiat ou établissement différé			<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>		
Paiement échelonné de la redevance			Paiement en trois versements, uniquement pour les personnes physiques <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non		
9 RÉDUCTION DU TAUX DES REDEVANCES			Uniquement pour les personnes physiques <input type="checkbox"/> Requête pour la première fois pour cette invention (joindre un avis de non-imposition) <input type="checkbox"/> Requête antérieurement à ce dépôt (joindre une copie de la décision d'admission pour cette invention ou indiquer sa référence) :		
Si vous avez utilisé l'imprimé «Suite», indiquez le nombre de pages jointes					
10 SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire) KUGEL Dominique P.G. 8142				VISA DE LA PRÉFECTURE OU DE L'INPI	

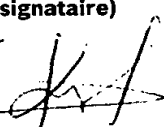
DÉPARTEMENT DES BREVETS

26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08
Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 93 59 30

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 1. / 1.
(Si le demandeur n'est pas l'inventeur ou l'unique inventeur)

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 113 W / 260899

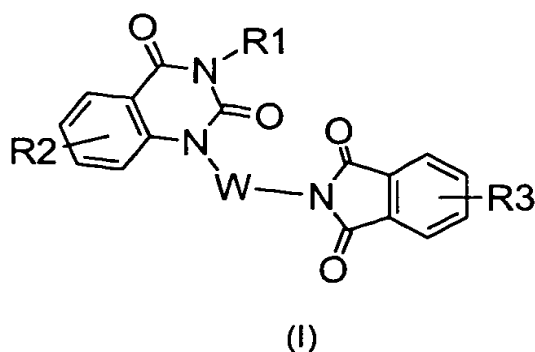
Vos références pour ce dossier (facultatif)		SANSYL 016/DK	
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL		9915717	
TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum) DERIVES DE QUINAZOLINEDIONE ET PHTALIMIDE, LEURS PREPARATIONS ET LEURS APPLICATIONS EN THERAPEUTIQUE			
LE(S) DEMANDEUR(S) : SANOFI-SYNTHELABO 174 avenue de France 75013 Paris			
DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) : (Indiquez en haut à droite «Page N° 1/1» S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez un formulaire identique et numérotez chaque page en indiquant le nombre total de pages).			
Nom		ALETRU	
Prénoms		Michel	
Adresse	Rue	40 rue des Grands Champs	
	Code postal et ville	75020	Paris
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom		BOVY	
Prénoms		Philippe R.	
Adresse	Rue	13 rue du 4 septembre	
	Code postal et ville	78750	Mareil Marly
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom		GAUTIER	
Prénoms		Claudie	
Adresse	Rue	77 boulevard de Picpus	
	Code postal et ville	75012	Paris
Société d'appartenance (facultatif)			
DATE ET SIGNATURE(S) DU (DES) DEMANDEUR(S) OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire) Dominique KUGEL PG 8142 10 avril 2000 			



DERIVES DE QUINAZOLINEDIONE et PHTALIMIDE, LEURS PREPARATIONS ET LEURS APPLICATIONS EN THERAPEUTIQUE

La présente invention a pour objet des dérivés de quinazolinedione et de
5 phtalimide, leurs préparations et leurs applications en thérapeutique.

En conséquence, la présente invention a pour premier objet les composés
répondant à la formule générale (I)

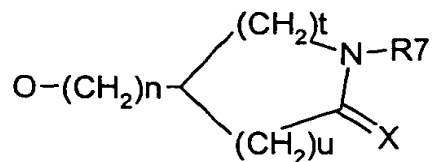


dans laquelle :

20 R_1 représente un groupe C_{1-6} alkyle, C_{2-6} alkényle, C_{3-6} cycloalkyle, hydroxy- C_{1-6} alkyle ou C_{1-3} alcoxy- C_{1-6} alkyle,

R_2 représente un groupe NR_8R_9 , $-O-C_{1-6}$ alkylène- NR_4R_5 ,

25 $-O-C_{1-6}$ alkylène- $CONR_4R_5$, $-O-C_{1-6}$ alkylène- CO_2R_6 , ou un groupe de formule :



R_3 représente un atome d'hydrogène, un hydroxy, un atome d'halogène, un
cyano, un nitro, un amino ou un groupe C_{1-3} alkyle,

35 R_4 et R_5 , identiques ou différents, représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène, un groupe C_{1-6} alkyle, C_{3-6} cycloalkyle, hydroxy- C_{1-6} alkyle, C_{1-3} alcoxy- C_{1-6} alkyle ou un hétérocycle comprenant de 3 à 5 atomes de carbone et un atome d'azote, l'atome d'azote étant éventuellement substitué par un groupe C_{1-6} alkyle, C_{2-6} alkényle, C_{3-6} cycloalkyle, ou phényl- C_{1-3} alkyle, ou

R_4 et R_5 ensemble forment un groupe $-(CH_2)_q-$ ou $-(CH_2)_r-Z-(CH_2)_s-$ avec q ou $(r + s)$ pouvant prendre les valeurs de 2 à 6 et où Z représente un atome d'oxygène ou un atome d'azote, l'atome d'azote éventuellement substitué par un groupe C_{1-6} alkyle, C_{3-6} cycloalkyle, C_{3-6} cycloalkyle- C_{1-3} alkyle ou phényl- C_{1-3} alkyle,

5

R_6 représente un groupe C_{1-6} alkyle,

R_7 représente un atome d'hydrogène, un groupe C_{1-3} alkyle, C_{3-6} cycloalkylcarbonyl, C_{1-6} alkylcarbonyl, phénylcarbonyl, le groupe phényle étant éventuellement substitué par un hydroxy, un atome d'halogène, un cyano, un nitro, un amino, un groupe C_{1-3} alkyle ou C_{1-3} alcoxy,

10

R_8 représente un atome d'hydrogène ou un groupe C_{1-6} alkyle, et R_9 représente un groupe C_{1-6} alkyle,

15

ou R_8 et R_9 ensemble forment un groupe $-(CH_2)_q-$ ou $-(CH_2)_r-Z-(CH_2)_s-$ avec q ou $(r + s)$ pouvant prendre les valeurs de 2 à 6 et où Z représente un atome d'oxygène ou un atome d'azote, l'atome d'azote étant éventuellement substitué par un groupe C_{1-3} alkyle,

20

X représente deux atomes d'hydrogène ou un atome d'oxygène,

W représente un groupe C_{1-3} alkylène ou C_{2-3} alkénylène,

25

n est égale à 1, 2, 3, ou 4, t est égal à 0 ou 1 et u est égal à 2, 3 ou 4, ainsi que leurs sels et hydrates.

Les composés préférés selon l'invention sont choisis parmi les sous-groupes suivants, dans lesquels :

30

R_1 représente un groupe C_{1-6} alkyle, de préférence C_{1-3} alkyle, ou C_{1-3} alcoxy- C_{1-6} alkyle, de préférence C_{1-3} alcoxy- C_{1-2} alkyle ; ou

35

R_4 et R_5 , identiques ou différents, représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène, un groupe C_{1-6} alkyle, C_{3-6} cycloalkyle, hydroxy- C_{1-6} alkyle, ou un hétérocycle comprenant 3, 4 ou 5 atomes de carbone et un atome d'azote, l'atome d'azote étant éventuellement substitué par un groupe C_{1-6} alkyle, C_{2-6} alkényle, C_{3-6} cycloalkyle, ou phényl- C_{1-3} alkyle, ou R_4 et R_5 ensemble forment un groupe $-(CH_2)_q-$ ou $-(CH_2)_r-Z-(CH_2)_s-$ avec q ou $(r + s)$ pouvant prendre les valeurs de 2 à 6 et où Z représente un atome d'oxygène

ou un atome d'azote, l'atome d'azote étant éventuellement substitué par un groupe C_{1-3} alkyle, C_{3-6} cycloalkyle ou phényl- C_{1-2} alkyle ; ou

5 R_7 représente un atome d'hydrogène, un groupe C_{3-6} cycloalkylcarbonyle ou phénylcarbonyle, le groupe phényle étant éventuellement substitué par un hydroxy, un atome d'halogène, un cyano, un nitro, un amino, un groupe C_{1-3} alkyle, C_{1-3} alcoxy, de préférence un groupe C_{1-3} alcoxy ; ou

10 R_8 et R_9 ensemble forment un groupe $-(CH_2)_q-$ ou $-(CH_2)_r-Z-(CH_2)_s-$ avec q ou (r + s) pouvant prendre les valeurs de 2 à 6 et où Z représente un atome d'oxygène ou un atome d'azote, l'atome d'azote étant éventuellement substitué par un groupe C_{1-3} alkyle ; ou

15 W représente un groupe C_{1-3} alkylène.

Un sous-groupe particulièrement préféré de composés de formule (I) est celui dans lequel W, R_1 , R_4 , R_5 , R_7 , R_8 et R_9 sont tels que définis ci-dessus dans les sous-groupes de composés préférés et R_2 , R_3 et R_6 sont tels que définis précédemment.

20 Notamment, le sous-groupe de composés suivant est particulièrement préféré : R_1 représente un isopropyle ou un méthoxyéthyle, et

R_2 représente un groupe :

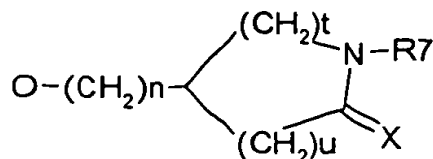
25 * NR_8R_9 , ou R_8 et R_9 ensemble forment un groupe $-(CH_2)_r-Z-(CH_2)_s-$ avec r et s égal à 2 et Z représentant un atome d'oxygène ou un atome d'azote, l'atome d'azote étant substitué par un groupe C_{1-3} alkyle ; ou

* $-O-C_{1-3}$ alkylène $-NR_4R_5$, où R_4 et R_5 ensemble forment un groupe $-(CH_2)_q-$, avec q égal à 4 ou 5, de préférence 4, ou $-(CH_2)_r-Z-(CH_2)_s-$ avec r et s égal à 2 et Z représentant un atome d'oxygène ; ou

30 * $-O-C_{1-4}$ alkylène- $CONR_4R_5$, où R_4 et R_5 , identiques ou différents, représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène, un groupe C_{1-3} alkyle, C_{3-5} cycloalkyle, hydroxy- C_{1-3} alkyl ou un hétérocycle comprenant 4 ou 5 atomes de carbone et un atome d'azote, l'atome d'azote étant substitué par un groupe phényl- C_{1-3} alkyle ou R_4 et R_5 ensemble forment un groupe $-(CH_2)_q-$,
35 avec q égal à 3, 4 ou 5, ou $-(CH_2)_r-Z-(CH_2)_s-$ avec r et s égal à 2 et Z représentant un atome d'oxygène, ou un atome d'azote, l'atome d'azote étant substitué par un groupe C_{1-3} alkyle ; ou

* $-O-C_{1-6}$ alkylène $-CO_2R_6$ où R_6 représente un groupe C_{1-3} alkyle ; ou

* un groupe de formule :



5

où n égal 1 ou 2, de préférence 1, t égal 0, u égal 3 ou 4, de préférence 3, X représente deux atomes d'hydrogène ou un atome d'oxygène et R₇ représente un atome d'hydrogène, un groupe C₃₋₄ cycloalkylcarbonyle ou phénylcarbonyle, le
10 groupe phényle étant éventuellement substitué par un groupe C₁₋₃ alcoxy, de préférence un méthoxy, et

R₃ représente un atome d'hydrogène, et

15 W représente un groupe C₁₋₃ alkylène.

Dans le cadre de la présente invention, les composés suivants sont préférés :

-N-Cyclopentyl-2-[[1-[(1,3-dioxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)-méthyl]-3-(1-méthyléthyl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tétrahydroquinazolin-6-yl]oxy]acétamide,
20 -1-[(1,3-dioxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)méthyl]-3-(1-méthyléthyl)-6-(3-morpholin-4-ylpropoxy)quinazoline-2,4(1H, 3H)-dione et
1-[(1,3-dioxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)méthyl]-3-(1-méthyléthyl)-6-morpholin-4-yl-quinazoline-2,4(1H, 3H)-dione.

25 Dans le cadre de la présente invention, on entend par :

- C₁₋₂ (C₂₋₂ ou C₃₋₂), où z peut prendre les valeurs de 2 à 6, une chaîne carbonée pouvant avoir de 1 (2 ou 3) à z atomes de carbone,
- alkyle, un groupe aliphatique saturé linéaire ou ramifié ; par exemple, un groupe C₁₋₆alkyle représente une chaîne carbonée de 1 à 6 atomes de
30 carbone, linéaire ou ramifiée, plus particulièrement un méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, tertbutyle, pentyle, etc ; de préférence un méthyle, éthyle, propyle, isopropyle,
- cycloalkyle, un alkyle cyclique, par exemple, un groupe C₃₋₆ cycloalkyle représente un cyclopropyle, cyclobutyle, cyclopentyle ou un cyclohexyle,
- 35 - alkényle, un groupe aliphatique mono ou poly-insaturé, linéaire ou ramifié, comprenant de préférence 1 ou 2 insaturations éthyléniques,
- alkylène et alkénylène, respectivement un alkyle et alkényle divalents,
- alcoxy, un groupe alkyloxy à chaîne aliphatique saturée, linéaire ou ramifiée,

- atome d'halogène, un fluor, un chlore, un brome ou un iode, et
- hétérocycle comprenant de 3 à 5 atomes de carbone et un atome d'azote, un hétérocycle saturée tel qu'une pipéridyle, azétidinyle ou pyrrolidyle, plus particulièrement une pipéridyle.

5

On entend par groupe protecteur Pg, un groupe qui permet d'une part de protéger une fonction réactive telle qu'un hydroxy ou une amine pendant une synthèse et d'autre part de régénérer la fonction réactive intacte en fin de synthèse. Des exemples de groupes protecteurs ainsi que les méthodes de

10 protection et déprotection sont données dans *Protective groups in Organic Synthesis*, Greene et al., 2nd Ed. (John Wiley & Sons, Inc., New York).

Les composés de formule générale (I) peuvent comporter un ou plusieurs atomes de carbone asymétriques. Ils peuvent donc exister sous forme d'énantiomères ou

15 de diastéréoisomères. Ces énantiomères, diastéréoisomères, ainsi que leurs mélanges, y compris les mélanges racémiques font partie de l'invention.

Lorsqu'un composé selon l'invention présente une stéréoisométrie par exemple de type axial-équatorial ou Z-E, l'invention comprend tous les stéréoisomères de ces

20 composés.

Les composés de formule générale (I) peuvent se présenter sous forme de base libre ou de sels d'addition à des acides, qui font également partie de l'invention. Ces sels, selon la présente invention, comprennent ceux avec des acides

25 minéraux ou organiques qui permettent une séparation ou une cristallisation convenable des composés de formule (I), tels que l'acide picrique, l'acide oxalique ou un acide optiquement actif, par exemple un acide tartrique, un acide dibenzoyltartrique, un acide mandélique ou un acide camphosulfonique, et ceux qui forment des sels physiologiquement acceptables, tels que le chlorhydrate, le

30 bromhydrate, le sulfate, l'hydrogénosulfate, le dihydrogénophosphate, le maléate, le fumarate, le 2-naphtalènesulfonate, le paratoluènesulfonate. Mêmes si les sels pharmaceutiquement acceptables sont préférés, les autres sels font partis de la présente invention. Ces sels peuvent être préparés, selon des méthodes connues de l'homme du métier, par exemple, par réaction du composé de formule (I) sous

35 forme de base avec l'acide dans un solvant approprié, tel qu'une solution alcoolique ou un solvant organique, puis séparation du milieu qui le contient par évaporation du solvant ou par filtration.

D'autre part, dans les schémas,



5 représente un support solide.

Un support solide consiste en un matériau insoluble portant une fonctionnalisation destinée à capturer un composé chimique.

10 Des exemples de tels matériaux sont des polymères, plastiques, résines, polysaccharides et dérivés de la silice. De préférence, les résines sont utilisées et plus préférentiellement, les résines de polystyrène ou de type mixte polystyrène-éthylène glycol (PS-PEG).

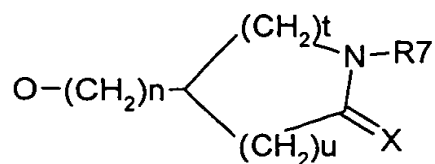
15 La fonctionnalisation dépend de la molécule à capturer. Par exemple, celle-ci peut consister en un groupe halogéno, hydroxy, aldéhyde, carboxy, amino, trityl ou thiol.

20 De tels supports solides comprenant une fonctionnalisation adéquate ou qui nécessite une activation préalable par des méthodes connues de l'homme du métier sont disponibles dans le commerce notamment chez Novabiochem, Rapp Polymer, Sigma, Aldrich, Polymer Laboratories ou Argonaut Technologies.

25 La présente invention a pour second objet des procédés de préparation des composés de formule (I) selon l'invention.

Ainsi, un des procédés consistant à préparer les composés de formule (I) dans laquelle R_2 représente un groupe $-O-C_{1-6}$ alkylène- CO_2R_6 , un groupe $-O-C_{1-6}$ alkylène- NR_4R_5 ou un groupe de formule :

30



35 avec t , n , u , X , R_4 , R_5 , R_6 et R_7 tels que définis dans la formule (I), comprend, selon le schéma 1, une étape dans laquelle on fait réagir un composé de formule (II) dans laquelle R_1 , R_3 et W sont tels que définis dans la formule (I), avec - soit un halogénure d'alkyle de formule R_2X , dans laquelle X représente un halogène, de préférence un chlore ou un brome, et R_2 est tel que défini ci-dessus,

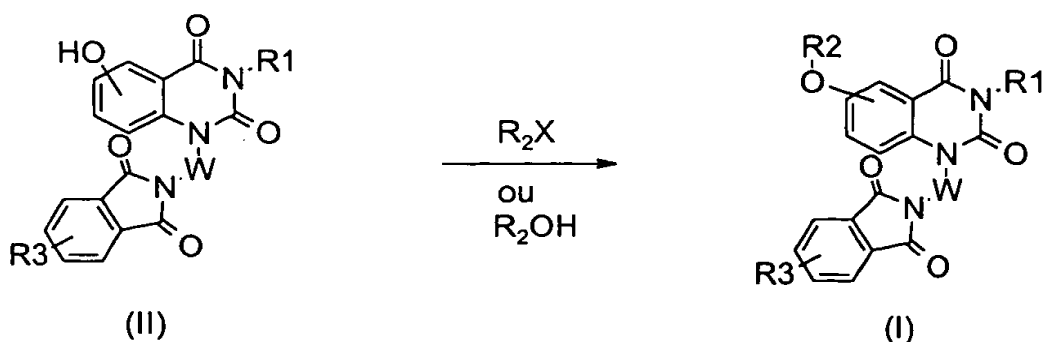
en présence d'une base telle que le carbonate de potassium dans l'acétone ou l'hydru de sodium dans un solvant organique tel que le diméthylformamide ou le tétrahydrofurane ,

- 5 - soit un alcool R_2OH , dans laquelle R_2 est tel que défini ci-dessus, selon une réaction de Mitsunobu, connue de l'homme du métier, en présence azodicarboxylate de diéthyle (DEAD) et de triphénylphosphine, dans un solvant tel que le toluène.

10

Schéma 1

15



- 20 D'autre part, les composés de formule (I) dans laquelle R_2 représente un groupe -O-C₁₋₆ alkylène-CONR₄R₅ peuvent être obtenus selon le schéma réactionnel 2.

Selon ce schéma, un composé de formule (II), dans laquelle W, R₁ et R₃ sont tels que définis dans la formule (I), est alkylé par un halogénoester de t-terbutyle de

25

formule (III) en présence d'une base telle que le carbonate de potassium ou de sodium, dans un solvant tel que l'acétone ou le diméthylformamide, de préférence sous reflux, ou en présence d'hydru de sodium dans un solvant tel que le tétrahydrofurane ou le diméthylformamide, de préférence à température ambiante pour donner un composé de formule (I) dans laquelle R₂ représente un groupe

30

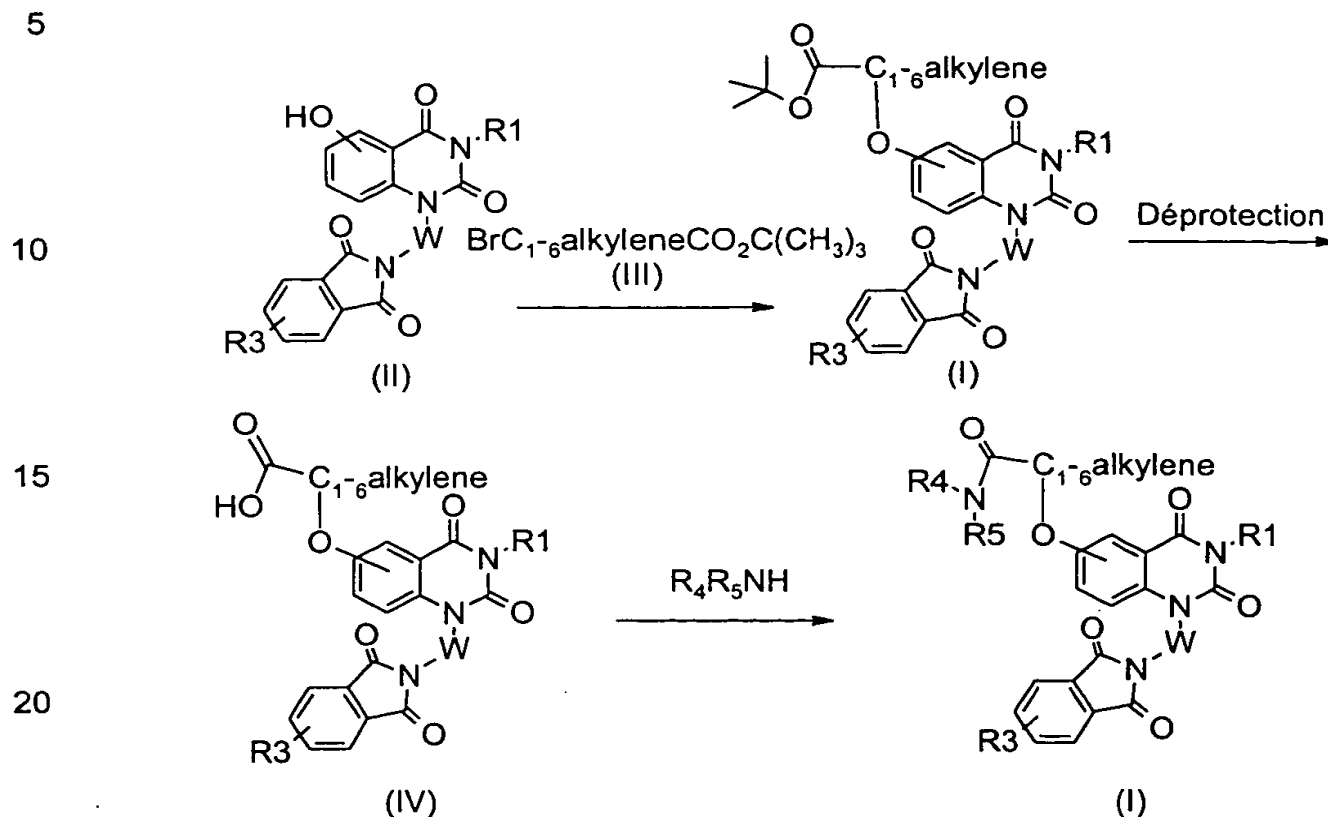
O-C₁₋₆ alkylène-CO₂C(CH₃)₃. Le groupement ester *ter*-butylique est alors hydrolysé par un traitement acide. Ce traitement peut être réalisé en présence d'un acide tel que l'acide trifluoroacétique dans un solvant organique tel que le dichlorométhane ou chloroforme, pour obtenir le composé de formule (IV) dans laquelle W, R₁ et R₃ sont tels que définis dans la formule (I). L'acide (IV) réagit alors, après activation sous forme d'anhydride carbonique ou en présence d'un agent de couplage tels que l'hexafluorophosphate de benzotriazol-1-yloxy-

35

tris(diméthylamino)phosphonium (BOP) ou le tétrafluoroborate de benzotriazol-1-yloxy-N,N'-tétraméthyluronium (TBTU), avec une amine de formule HNR₄R₅, dans

laquelle R_4 et R_5 sont tels que définis dans la formule (I), pour donner le composé de formule (I) dans laquelle R_2 représente un groupe $-O-C_{1-6}$ alkylène- $CONR_4R_5$.

Schéma 2

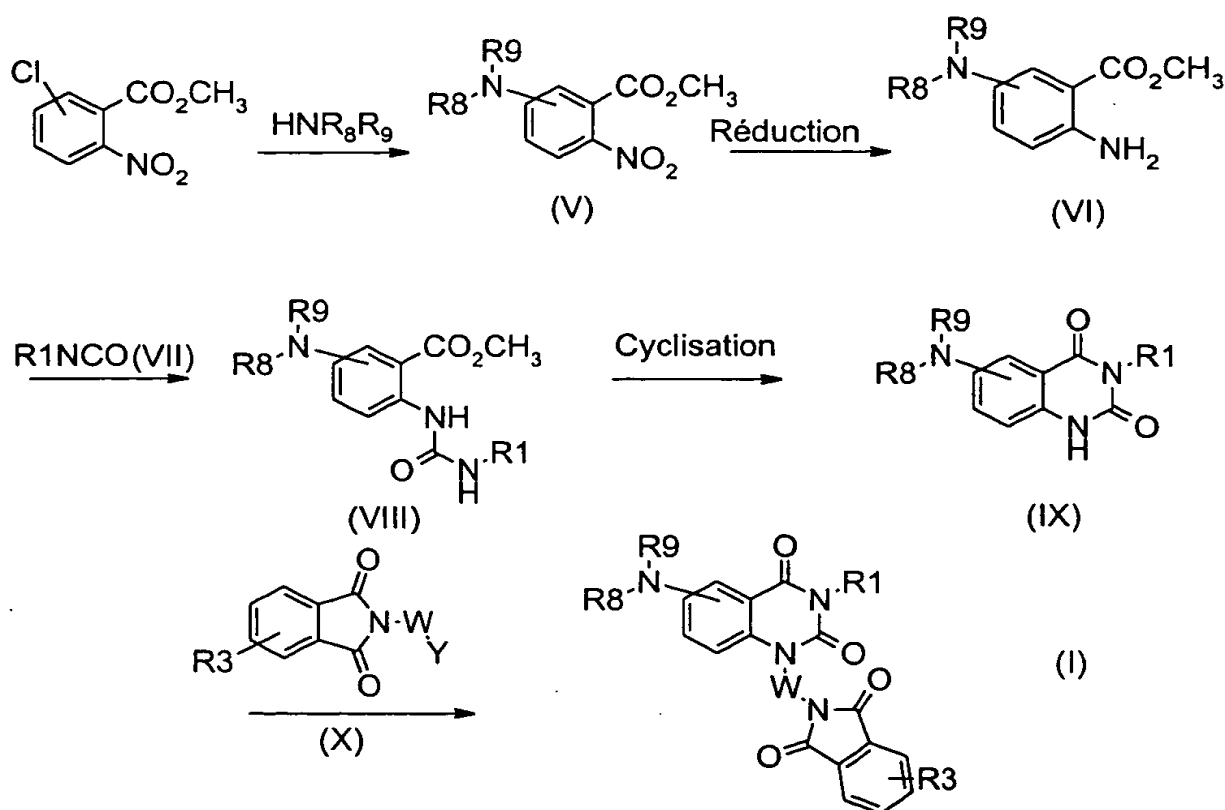


Les composés de formule (I) dans laquelle R_2 représente un groupe NR_8R_9 peuvent être préparés selon le schéma réactionnel 3.

Selon ce schéma, le 5-chloro-2-nitrobenzoate de méthyle réagit avec une amine de formule HNR_8R_9 , dans laquelle R_8 et R_9 sont tels que définis dans la formule (I), dans un solvant organique tel que le diméthylformamide pour donner le composé de formule (V). Le composé de formule (V) est ensuite réduit par traitement à l'hydrogène moléculaire ou au formiate d'ammonium en présence d'un catalyseur tel que le palladium sur charbon dans un solvant organique tel que le méthanol ou l'éthanol. Le composé de formule (VI) ainsi obtenu est mis en réaction avec un dérivé d'isocyanate de formule (VII), dans laquelle R_1 est tel que défini dans la formule (I), dans un solvant organique tel que le toluène pour conduire à l'urée de formule (VIII). L'urée de formule (VIII) est ensuite cyclisée en présence d'une base telle que l'hydroxyde de potassium dans un solvant organique tel que l'éthanol. La quinazolinédione de formule (IX), ainsi obtenue, est mise en réaction avec un composé de formule (X), dans laquelle R_3 et W sont tels que définis dans la

formule (I) et Y représente un halogène ou un groupe partant tel qu'un mésylate, un tosylate ou un trifluorométhanesulfonate, en présence d'une base telle que l'hydruire de sodium ou le carbonate de potassium dans un solvant tel que le diméthylformamide ou le tétrahydrofurane, selon des méthodes connues de l'homme du métier, pour donner le composé de formule (I), dans laquelle R_2 représente un groupe NR_8R_9 . La réaction est réalisée de préférence à température ambiante.

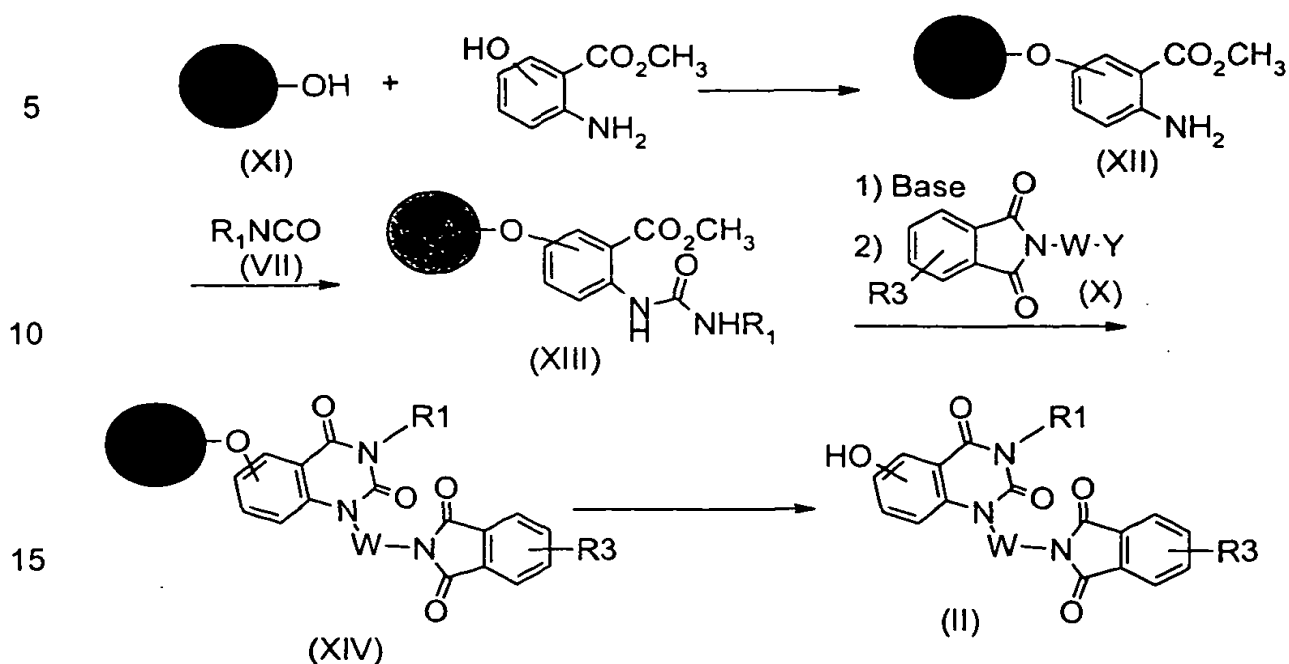
Schéma 3



Les composés de formule (II) peuvent être préparés en phase solide, par exemple, selon les méthodes décrites dans "The combinatorial Chemistry Index" (édité par Barry A. Bunin, Academic Press, 1998) ou par B. O. Buckman et R. Mohan (Tetrahedron Lett. 1996; 37 : 4439), L. Gouilleux et al. (Tetrahedron Lett., 1996; 37 : 7031), A. L. Smith (Biorg. Med. Chem. Lett., 1996; 6 : 1483) ou M. F.

Plus particulièrement, les composés de formule (II) peuvent être préparés selon le schéma 4.

Schéma 4



20 Selon ce schéma, l'ester 5-hydroxyanthranilate de méthyle est accroché, selon des méthodes connues de l'homme du métier, sur un support solide de formule (XI) comprenant une fonctionnalisation telle qu'un groupe hydroxy. Un tel support consiste par exemple en une résine d'alcool de parabenzyloxybenzyle de type Wang. D'autres supports solides comprenant une fonctionnalisation telle qu'un

25 carboxyle activé en chlorure d'acide, un dihydropyrane de Ellman, un chlorotrityle ou un chlorosilane peuvent également être utilisés.

Dans le cas de la résine de type Wang, l'ester 5-hydroxyanthranilate peut être accroché à cette dernière par une réaction de Mitsunobu réalisée selon les

30 conditions définies par L. S. Richter et al. (Tetrahedron Lett. 1994 ; 35 : 4705) ou par V. Krchnak, et al. (Tetrahedron Lett. 1995 ; 36 : 6193) pour donner le composé de formule (XII).

Le composé de formule (XII), ainsi obtenu, est mis en réaction avec un dérivé

35 d'isocyanate de formule (VII), dans laquelle R₁ est tel que défini dans la formule (I), dans un solvant organique tel que le dichlorométhane, diméthylformamide, diméthylsulfoxyde, de préférence le dichlorométhane, pour conduire à l'urée de formule (XIII).

L'urée de formule (XIII) est ensuite cyclisée en présence d'une base telle que le bis(triméthylsilyl)amidure de potassium dans un solvant organique tel que le diméthylformamide, tétrahydrofurane ou diméthylsulfoxyde, ou l'hydroxyde de sodium ou de potassium dans l'éthanol, puis mise en réaction avec le composé de formule (X), dans laquelle R_3 et W sont tels que définis dans la formule (I) et Y représente un halogène, tel qu'un chlore, brome ou iode, ou un groupe partant tel qu'un mésylate, tosylate ou trifluorométhane sulfonate, dans un solvant tel que le diméthylformamide, tétrahydrofurane ou diméthylsulfoxyde pour donner le composé de formule (XIV).

Le composé de formule (XIV) est ensuite clivé de la résine pour conduire au composé de formule (II) dans laquelle R_1 , R_3 et W sont tels que définis ci-dessus.

Le clivage du support peut être accompli selon diverses méthodes connues de l'homme du métier (Synthetic Peptides, édité par Gregory A. Grant, W. H. Freeman and Company, 1992). Par exemple, le composé peut être clivé du support solide par attaque nucléophile ou par hydrolyse. Pour une résine de type Wang, un exemple de méthode consiste à soumettre le composé (XIV) à l'action d'acide trifluoroacétique en présence d'un peu d'eau.

Alternativement, la synthèse d'un composé de formule (II) peut être réalisée, selon le schéma 4 et dans les mêmes conditions, en remplaçant le support solide par un groupe protecteur ; un tel groupe protecteur peut consister, par exemple, en un 4-méthoxybenzyle. La protection et déprotection peuvent être réalisées selon des méthodes connues de l'homme du métier, par exemple par réaction du chlorure de 4-méthoxybenzyle en présence d'une base telle que l'hydrure de sodium dans un solvant tel que le diméthylformamide ou le tétrahydrofurane et la déprotection peut ensuite être faite par traitement à l'acide trifluoroacétique.

Le composé peut être préparé selon le schéma 5 ou est disponible dans le commerce.

Le composé de départ (X), dans laquelle R_3 et W sont tels que définis dans la formule (I) et Y tel que défini précédemment, peut être synthétisé ou fonctionnalisé par des méthodes connues de l'homme du métier.

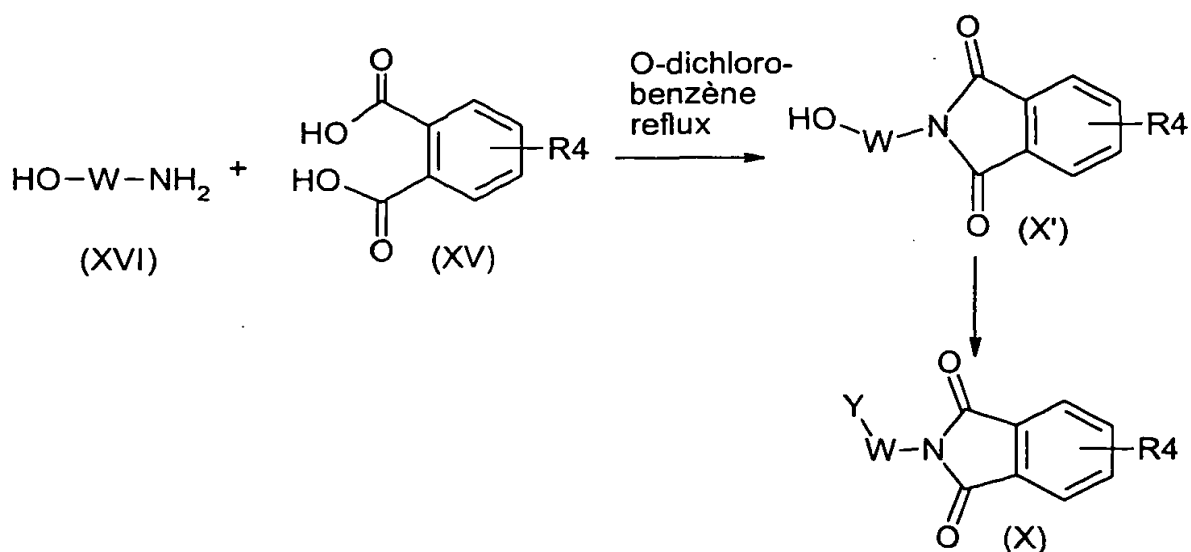
Par exemple, le composé de formule (X) peut être obtenu selon le schéma 5 par réaction d'un composé de formule (XV) dans laquelle R_3 est tel que défini dans la formule (I) avec un composé de formule $HO-W-NH_2$, dans laquelle W est tel que

défini dans la formule (I), selon la méthode décrite par Nagarajan et al. (Helv. Chem. Acta 1988; 71 : 77). Le groupe hydroxy OH du composé de formule (X') ainsi obtenu peut ensuite être transformé en un halogène ou un groupe partant selon des méthodes connues de l'homme du métier. Par exemple, le groupe

5 hydroxy peut être transformé en un brome, pour donner le composé de formule (X), dans laquelle Y représente un brome, par action de tétrachlorure de brome en présence de triphénylphosphine, selon la méthode décrite par B. R. Castro (Org. React. 1983; 29 : 1).

10

Schéma 5



D'autre part le composé de formule (X) est disponible dans le commerce.

15

Les autres produits de départ, soit les produits (III), R_2OH , R_2X , (VII), (XV), (XVI), $\text{R}_4\text{R}_5\text{NH}$, $\text{R}_8\text{R}_9\text{NH}$ sont directement disponibles dans le commerce, sont connus dans la littérature ou peuvent être synthétisés par des méthodes classiques connues de l'homme du métier.

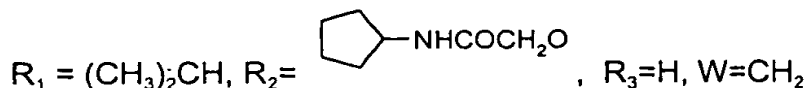
20

Les exemples suivants illustrent les procédés et techniques appropriés pour la préparation de cette invention, sans toutefois limiter l'étendue de la revendication.

Exemple 1

N-Cyclopentyl-2-[[1-[(1,3-dioxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)-méthyl]-3-(1-méthyléthyl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tétrahydroquinazolin-6-yl]oxy]acétamide.

5



(1) 5-hydroxyanthranilate de méthyle

- 10 A une suspension d'acide 5-hydroxyanthranilique (24,89 g, 162,5 mmol) dans le méthanol (125 ml) est ajoutée goutte à goutte de l'acide sulfurique concentré (50 ml). La solution ainsi obtenue est alors chauffée à reflux pendant 5 heures. Le mélange réactionnel est versé dans l'eau froide puis neutralisé par l'addition de bicarbonate solide (150 g) et est filtré. Le solide ainsi isolé est lavé à l'eau puis est
- 15 dissous dans de l'acétate d'éthyle. Cette solution est séchée sur sulfate de sodium puis est évaporée sous vide. Le brut de réaction est purifié par chromatographie sur silice (230-400 mesh, 160 g) par élution avec un mélange acétate d'éthyle/cyclohexane (1/1) pour donner après évaporation des solvants, le
- 20 5-hydroxyanthranilate de méthyle (23,0 g, 85%). ^1H RMN (méthanol- d_4) δ (ppm) 3,94 (s, 3H), 7,08 (dd, 1H), 7,23 (d, 1H), 7,51 (d, 1H).

(2) 5-résine Wang-anthranilate de méthyle

- 45 Macrokan (IRORI) remplis de 200 mg résine (résine de type Wang, 200 μm , 1,7 mequiv./g, Polymer Laboratories) sont mis en suspension dans une solution de triphénylphosphine (23,64 g) et de diisopropylamine (522 μL) dans le toluène
- 25 (360 ml). A ce mélange, on ajoute une solution de 5-hydroxyanthranilate de méthyle (25,08 g) dans le tétrahydrofurane (THF) anhydre (210 ml). La température du mélange est abaissée à 0°C avant l'addition d'azodicarboxylate de diéthyle (12,3 ml). Le mélange est agité la nuit à température ambiante. Les
- 30 kans sont filtrés et lavés successivement avec du THF (4 fois), de l'éther anhydre (3 fois), du diméthylformamide (DMF, 3 fois), un mélange DMF/dichlorométhane et enfin du dichlorométhane (DCM) pur.

35 (3) 5-résine Wang-2-(3-isopropyl-uréido)-benzoate de méthyle

Les macrokan précédents sont mis en suspension dans une solution molaire en isocyanate d'isopropyle (21,3 g) dans le DCM (250 ml). Le mélange est agité

douceMENT sous argon pendant 24 heures. Les kans sont filtrés et rincés avec du DCM (4 fois). Les kans sont remis en réaction avec une solution molaire d'isocyanate d'isopropyle dans les mêmes conditions mais cette fois pendant une durée de 2 jours. Ils sont ensuite lavés avec du DCM (4 fois), un mélange DCM/DMF (2 fois) et finalement avec du DMF pur. La coupure d'un échantillon de résine avec de l'acide trifluoroacétique comme décrit pour la dernière étape, donne un composé présentant les caractéristiques RMN suivantes. ¹H RMN (méthanol-d₄) δ (ppm) 1,17 (d, 6H), 3,87 (s + m, 4H), 6,95 (d, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,98 (d, 1H).

(4) 6-résine Wang-1-phthalimidométhyl-3-isopropyl-6-hydroxy-2,4(1*H*, 3*H*)-quinazolinedione

Les macrokans tels qu'obtenus selon l'exemple 1(3) sont mis en réaction sous argon avec une solution molaire de bis(triméthylsilyl)amidure de potassium (KHMDs) dans le DMF anhydre (250 ml). L'agitation est maintenue 3 heures à température ambiante. Les macrokans sont filtrés et transférés sous argon dans un tricol contenant une solution molaire de N-bromométhylphthalimide (96,03 g) dans le DMF anhydre (400 ml). Le mélange est chauffé à 65°C pour la nuit. Les kans sont filtrés et lavés avec DMF/eau (9/1, 3 fois), Le séchage des kans est effectué sous courant d'argon tout en maintenant l'aspiration sous le filtre.

(5) 1-phthalimidométhyl-3-isopropyl-6-hydroxy-2,4-(1*H*,3*H*)-quinazolinedione

Les macrokans sont mis en suspension dans un mélange d'acide trifluoroacétique et d'eau (TFA/eau : 95/5, 300 ml) pendant 2 heures. Les kans sont filtrés et rincés avec du méthanol. Le solide qui précipite à partir de cette solution est isolée puis recristallisé dans le méthanol pour donner le produit attendu (1,31 g). ¹H RMN (acétone-d₆) δ (ppm) 1,53 (d, 6H) ; 5,32 (p, 1H) ; 6,12 (s, 2H) ; 7,18 (dd, 1H) ; 7,39 (d, 1H) ; 7,52 (d, 1H) ; 7,85 (s, 4H) ; 8,7 (broad s, 1H). Anal. (C, H, N) Calculés pour C₂₀H₁₇N₃O₅ C(%) 63,32, H(%) 4,52, N(%) 11,08 ; Trouvés C(%) 63,04, H(%) 4,46, N(%) 11,05.

(6) Acide [[1-[(1,3-dioxo-1,3-dihydro-2*H*-isoindol-2-yl)méthyl]-3-(1-méthyléthyl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tétrahydroquinazolin-6-yl]oxy] acétique

5 A une solution de 1-phthalimidométhyl-3-isopropyl-6-hydroxy-2,4-(1*H*, 3*H*)-quinazolinedione (4,15 g) dans l'acétone (200 ml) sont ajoutés du bromoacétate de tertbutyle (10 ml) et du carbonate de potassium (1,7 g).

Le mélange est porté au reflux pendant 5 heures puis filtré.

10 Le filtrat est concentré sous vide. Le résidu est dissous dans du dichlorométhane et lavé avec de l'eau. La phase organique est séchée sur sulfate de sodium et concentrée sous vide. Le solide obtenu (6,3 g) est dissous dans du dichlorométhane (100 ml) et traité par de l'acide trifluoroacétique (16 ml) pendant 24. Le mélange réactionnel est concentré sous vide. Le résidu est dissous dans du dichlorométhane et lavé avec de l'eau. La phase organique est séchée sur sulfate de sodium et concentrée sous vide. Le résidu est trituré dans de l'éther

15 éthylique.

Après filtration et séchage, on obtient le produit attendu (4,2 g). F = 229°C.

(7) *N*-Cyclopentyl-2-[[1-[(1,3-dioxo-1,3-dihydro-2*H*-isoindol-2-yl)-méthyl]-3-(1-méthyléthyl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tétrahydroquinazolin-6-yl]oxy]acétamide

20

A une solution du composé préparé dans l'étape précédente (0,5 g) dans le tétrahydrofurane (20 ml), placée sous atmosphère d'azote et refroidie à -10°C est ajoutée de la triéthylamine (0,19 ml) et goutte à goutte du chloroformiate d'isobutyle (0,16 ml).

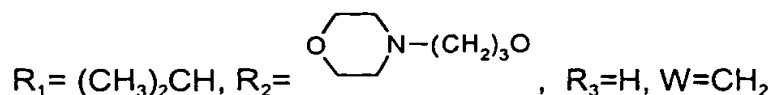
25

Le mélange réactionnel est agité pendant 1 heure puis la cyclopentylamine (0,135 ml) est additionnée. Le mélange réactionnel est agité pendant 2 heures à température ambiante puis dilué avec du dichlorométhane et lavé avec une solution 1N d'acide chlorhydrique. La phase organique est séchée sur du sulfate

30 de sodium et concentrée sous vide. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice élué avec un mélange de dichlorométhane et de méthanol (98 : 2). Après trituration dans de l'éther éthylique, le produit attendu est obtenu (0,3 g). F = 154°C.

Exempl 2**1-[(1,3-dioxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)méthyl]-3-(1-méthyléthyl)-6-(3-morpholin-4-ylpropoxy)quinazoline-2,4(1H, 3H)-dione**

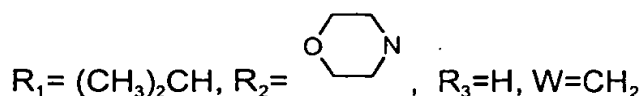
5



10 A une solution de 1-phthalimidométhyl-3-isopropyl-6-hydroxy-2,4-(1H, 3H)-quinazolinedione (0,5 g) préparé dans l'exemple 1.5 dans 15 ml de toluène, placée sous atmosphère d'azote, sont ajoutés de la triphénylphosphine (0,51 g) et de la 4-(3-hydroxypropyl) morpholine (0,28 g) puis, en l'espace de 20 minutes, l'azodicarboxylate de diéthyle (DEAD (0,31 ml). Le mélange réactionnel est agité pendant 36 heures puis concentré sous vide. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice élué avec un mélange de dichlorométhane et de méthanol (97 : 3) puis par chromatographie sur alumine éluee par un mélange de dichlorométhane et de méthanol (97 : 3). Après trituration dans l'alcool éthylique, on obtient le produit attendu (0,05 g). F = 133°C.

Exemple 3

20

1-[(1,3-dioxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)méthyl]-3-(1-méthyléthyl)-6-morpholin-4-yl-quinazoline-2,4(1H, 3H)-dione

25

(1) 5-morpholin-4-yl-2-nitrobenzoate de méthyle

30 Une solution de 5-chloro-2-nitrobenzoate de méthyle (3,6 g) et de morpholine (3 g) dans le diméthylformamide (30 ml) est chauffée à 90°C pendant 7 heures. Le mélange réactionnel est refroidi à température ambiante et additionné d'eau (400 ml).

Le précipité formé est filtré, lavé avec de l'eau.

35 Après trituration avec de l'éther diisopropylique, on obtient le composé attendu (2,6 g). F = 123°C.

(2) 2-amino-5-morpholin-4-ylbenzoate de méthyle

A une solution du composé (1,9 g), préparé dans l'étape précédente, dans l'éthanol (60 ml) est ajouté du Pd/C 10% (0,2 g). Le mélange réactionnel est placé sous atmosphère d'hydrogène et agité pendant 5 heures à température ambiante. Il est alors filtré et la solution est concentrée sous vide. On obtient le composé attendu (1,7 g). F = 100°C.

10 (3) 2-[[[(1-méthyléthyl)amino]carbonyl]amino]-5-morpholin-4-yl benzoate de méthyle

A une solution du composé, préparé dans l'étape précédente (1,3 g), dans le toluène (25 ml), est ajouté de l'isocyanate d'isopropyle (1 ml). Le mélange réactionnel est chauffé à 90°C pendant 6 heures puis concentré sous vide. Après trituration du résidu dans de l'éther éthylique, on obtient le composé attendu (1,24 g). F = 188°C.

20 (4) 3-(1-méthyléthyl)-6-morpholin-4-ylquinazoline-2,4(1*H*, 3*H*)-dione

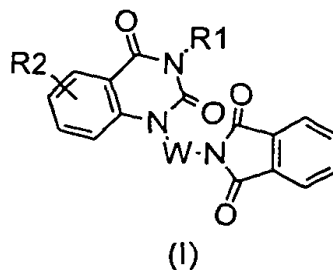
A une solution du composé, préparé dans l'étape précédente (1,24 g), dans l'éthanol (20 ml), est ajoutée une solution 1M de potasse dans l'éthanol (20 ml). Le mélange réactionnel est porté au reflux pendant 45 minutes et concentré sous vide. On ajoute alors du dichlorométhane et neutralise avec une solution 6N d'acide chlorhydrique. La phase organique est lavée avec une solution saturée de chlorure de sodium et séchée sur sulfate de sodium. Elle est concentrée sous vide. On obtient le produit attendu (0,95 g). F = 237°C.

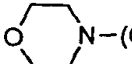


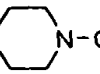


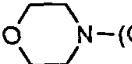
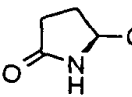
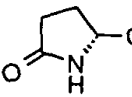
30 (5) 1-[(1,3-dioxo-1,3-dihydro-2*H*-isoindol-2-yl)méthyl]-3-(1-méthyléthyl)-6-morpholin-4-ylquinazoline-2,4 (1*H*, 3*H*)-dione


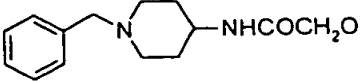

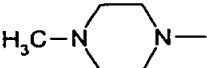
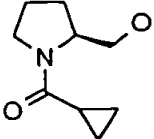
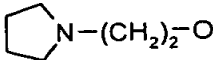
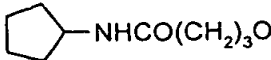
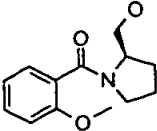
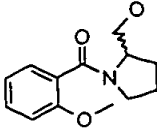
A une solution du composé, préparé dans l'étape précédente (0,29 g), dans le diméthylformamide (20 ml), refroidie dans un bain de glace, est ajouté du carbonate de potassium (0,145 g) puis, 30 minutes plus tard, du N-bromométhylphthalimide (0,28 g). Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 5 heures. Il est versé sur de l'eau glacée et extrait avec du dichlorométhane. La phase organique est séchée sur sulfate de sodium et concentrée sous vide. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice

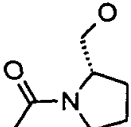
élué avec un mélange de dichlorométhane et de méthanol (99 : 1). Après trituration dans de l'éther éthylique, on obtient le composé attendu (0,06 g). F = 237°C.

- 5 Le tableau qui suit illustre les structures chimiques et les propriétés chimiques de certains composés de formule (I) selon l'invention. Ces composés ont été synthétisés selon les méthodes décrites ci-dessus.

Tableau

	R ₁	R ₂	R ₃	W	sel	F °C	[M+H] ⁺
1	(CH ₃) ₂ CH	C ₂ H ₅ OCOCH ₂ O	H	CH ₂	-	180	
2	(CH ₃) ₂ CH		H	CH ₂	-	168	
3	(CH ₃) ₂ CH	HO(CH ₂) ₂ NHCOCH ₂ O	H	CH ₂	-	185	
4	(CH ₃) ₂ CH		H	CH ₂	-	154	
5	(CH ₃) ₂ CH		H	CH ₂	-	234	
6	(CH ₃) ₂ CH	H ₃ C-N  N-COCH ₂ O	H	CH ₂	-	172	
7	(CH ₃) ₂ CH		H	CH ₂	-	203	
8	(CH ₃) ₂ CH		H	CH ₂	-	234	
9	(CH ₃) ₂ CH	CH ₃ OCO(CH ₂) ₃ O	H	CH ₂	-	136	
10	(CH ₃) ₂ CH		H	CH ₂	-	133	
11	(CH ₃) ₂ CH		H	CH ₂	-	209	
12	(CH ₃) ₂ CH		H	CH ₂	-	211	

	R ₁	R ₂ [*]	R ₃	W	sel	F °C	[M+H] ⁺
13	CH ₃ O(CH ₂) ₂		H	CH ₂	-	213	
14	(CH ₃) ₂ CH		H	CH ₂	-	163	
15	(CH ₃) ₂ CH	H ₂ N-COCH ₂ O	H	CH ₂	-	218	
16	(CH ₃) ₂ CH		H	CH ₂	-	237	
17	(CH ₃) ₂ CH	H ₂ NCOCH(CH ₃)O	H	CH ₂	-	201	
18	(CH ₃) ₂ CH		H	CH ₂	-	215	
19	(CH ₃) ₂ CH		H	CH ₂	-	178	
20	(CH ₃) ₂ CH		H	CH ₂	Chl.		514
21	(CH ₃) ₂ CH	CH ₃ NHCOCH ₂ O	H	CH ₂	-		
22	(CH ₃) ₂ CH		H	CH ₂	-		533,6
23	(CH ₃) ₂ CH		H	CH ₂	-	106	
24	(CH ₃) ₂ CH		H	CH ₂	-	108	

	R ₁	R ₂ [*]	R ₃	W	sel	F °C	[M+H] ⁺
25	(CH ₃) ₂ CH		H	CH ₂	-		505,4

R₂^{*} indique que le substituant est en position 6 de la quinazolinédione.

Dans le tableau, F représente le point de fusion, Chl. représente un sel de chlorhydrate, [M+H]⁺ représente la masse de l'ion moléculaire.

- 5 Les composés selon l'invention ont été soumis à des tests biologiques destinés à mettre en évidence leur activité inhibitrice de la phosphodiesterase 5.

Les essais sont réalisés avec une préparation de phosphodiesterase 5 (PDE 5) partiellement purifiée à partir de plaquettes humaines. La purification de l'enzyme est basée sur des méthodes décrites dans la littérature (Grant, P. G., and Colman, R. W. Biochemistry 1984, 23 : 1801-1807 ; Simpson, A. W. M., Reeves, M. L., and Timothy, J. R. Biochem. Pharmacol. 1988, 37 : 2315-2320 ; Ito, M., Nishikawa, M., Fujioka, M., Miyahara, M., Isaka, N., Shiku, H., and Nakano, T. Cellular Signalling 1996, 8 : 575-581). La préparation enzymatique obtenue après purification ne contient pas les autres activités phosphodiesterases trouvées dans les plaquettes (i.e. PDE 2 et PDE 3). La préparation enzymatique est aussi dépourvue d'activités 5'-nucléotidase et/ou phosphatase. L'essai PDE 5 utilisé est basé sur la séparation du GMP cyclique (cGMP, substrat de la PDE 5) du 5'-GMP (produit de la réaction enzymatique) par chromatographie en couche mince sur polyéthylèneimine (PEI) cellulose. Le milieu réactionnel contient 40 nM de Tris-HCl (pH 7,5), 15 nM de MgCl₂, 1 nM d'EGTA, 0,5 mg/ml d'albumine de bœuf, 0,25 µCi de [³H]-cGMP, 3 µM de cGMP, l'inhibiteur à tester (concentration : 0 à 10 µM) et l'enzyme dans un volume total de 100 µl. La réaction est démarrée par addition d'enzyme et se fait à température ambiante. La réaction est arrêtée après 30 min (taux de conversion de 10-15 %) en introduisant le tube à essai bouché (cône en polypropylène Eppendorf) dans un bain-marie bouillant pendant 3 minutes. Après homogénéisation, une part aliquote de l'échantillon (10 µl) est déposée en bas d'une plaque de PEI cellulose en plastique (Merck) sur laquelle du cGMP et du 5'-GMP (10 µg de chaque entraîneur) ont été déposés au préalable. La plaque est développée avec une solution de LiCl 450 mM. Le 5'-GMP (R_f = 0,20) et le cGMP (R_f = 0,48) sont visualisés sous lumière ultra-violette. La bande de PEI cellulose contenant le 5'-GMP est découpée et le nucléotide est extrait quantitativement avec 2 ml d'une solution 16 M en acide formique et 2 M en formiate d'ammonium dans une fiole de comptage. Après addition de 10 ml de mélange scintillant

Aquasol-2 (Packard), la radioactivité de l'échantillon est mesurée avec un compteur à scintillation. Chaque expérience inclut deux essais sans inhibiteur (contrôles) et deux essais arrêtés immédiatement après addition de l'enzyme (blancs).

5

La radioactivité associée au 5'-GMP formé dans la réaction enzymatique (radioactivité spécifique) est obtenue en soustrayant la valeur moyenne des blancs de la valeur moyenne des contrôles. La valeur du CI_{50} (concentration d'inhibiteur qui produit une inhibition de 50 % de la radioactivité spécifique) est déterminée à l'aide d'un graphe sur lequel la radioactivité spécifique mesurée à différentes concentrations d'inhibiteur est reportée en fonction du logarithme des concentrations d'inhibiteur testées. Les produits à tester sont dissous dans le diméthylsulfoxyde (DMSO) (solutions mères à 10 mM). Ces solutions sont diluées extemporanément dans le DMSO puis dans le tampon d'essai. La concentration finale du DMSO dans l'essai est de 1 %. Des expériences de mesure d'activité avec ou sans DMSO ont montré qu'il ne provoque pas d'inhibition significative de l'activité à cette concentration. Les inhibiteurs de PDE 5 zaprinast et sildénafil (valeurs du CI_{50} trouvées = 180 et 0,5 nM, respectivement) sont utilisés comme inhibiteurs de référence.

20

Les composés de l'invention permettent d'obtenir une valeur de CI_{50} habituellement inférieure à 50 nM.

Les résultats des tests biologiques montrent que les composés de l'invention sont des inhibiteurs de la phosphodiesterase 5.

25

Ainsi, ces composés peuvent être employés dans le traitement des pathologies dans lesquelles l'inhibition de la phosphodiesterase 5 apporte un bénéfice thérapeutique. De telles pathologies sont, par exemple, l'hypertrophie bénigne de la prostate, l'incontinence, la vessie obstruée, la dysménorrhée, l'accouchement précoce ou prématuré, les dysfonctionnements érectiles ou dysfonctionnements sexuels chez l'homme, mais également dans les dysfonctionnements sexuels chez la femme, tels que les dysfonctionnements orgasmiques.

30

D'autre part, ces composés peuvent également être utilisés dans le traitement de l'angine de poitrine et l'hypertension pulmonaire, l'attaque d'apoplexie, l'athérosclérose, l'insuffisance ventriculaire et les désordres vasculaires périphériques.

35

Ils peuvent également être utilisés dans l'asthme, la bronchite, la rhinite allergique, le glaucome et les désordres de motilité intestinale.

5 L'utilisation des composés selon l'invention pour la préparation d'un médicament destiné à traiter les pathologies ci-dessus mentionnées fait partie intégrante de l'invention.

10 Selon un autre de ses aspects, la présente invention concerne des compositions pharmaceutiques renfermant en tant que principe actif, un composé selon l'invention.

15 Ainsi, ces compositions pharmaceutiques contiennent une dose efficace d'un composé selon l'invention ou d'un sel ou hydrate pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, et un ou plusieurs excipients pharmaceutiques convenables.

Lesdits excipients sont choisis selon la forme pharmaceutique et le mode d'administration souhaité.

20 Dans les compositions pharmaceutiques de la présente invention pour l'administration orale, sublinguale, sous-cutanée, intramusculaire, intra-veineuse, topique, intratrachéale, intranasale, transdermique ou rectale, le principe actif de formule (I) ci-dessus son sel ou hydrate éventuel, peut être administré sous forme unitaire d'administration, en mélange avec des excipients pharmaceutiques classiques, aux animaux et aux êtres humains pour la prophylaxie ou le traitement
25 des troubles ou des maladies ci-dessus. Les formes unitaires d'administration appropriées comprennent les formes par voie orale telles que les comprimés, les gélules, les poudres, les granules et les solutions ou suspensions orales, les formes d'administration sublinguale, buccale, intratrachéale, intranasale, les formes d'administration sous-cutanée, intramusculaire ou intraveineuse et les
30 formes d'administration rectale. Pour l'application topique, on peut utiliser les composés selon l'invention dans des crèmes, pommades ou lotions.

35 Afin d'obtenir l'effet prophylactique ou thérapeutique désiré, la dose de principe actif peut varier entre 0,1 µg et 50 mg par kg de poids du corps et par jour. Bien que ces dosages soient des exemples de situation moyenne, il peut y avoir des cas particuliers où des dosages plus élevés ou plus faibles sont appropriés, de tels dosages appartiennent également à l'invention. Selon la pratique habituelle, le dosage approprié à chaque patient est déterminé par le médecin selon le mode d'administration, le poids et la réponse dudit patient.

Chaque dose unitaire peut contenir de 0,1 à 1000 mg, de préférence de 1 à 500 mg, de principe actif en combinaison avec un excipient pharmaceutique. Cette dose unitaire peut être administrée 1 à 5 fois par jour de façon à administrer un dosage journalier de 0,5 à 5000 mg, de préférence de 1 à 2500 mg.

5

Par exemple, lorsqu'on prépare une composition solide sous forme de comprimés, on mélange l'ingrédient actif principal avec un excipient pharmaceutique, tel que la gélatine, l'amidon, le lactose, le stéarate de magnésium, le talc, la gomme arabique ou analogues. On peut enrober les comprimés de saccharose, d'un dérivé cellulosique, ou d'autres matières. Les comprimés peuvent être réalisés par différentes techniques, compression directe, granulation sèche, granulation humide ou fusion à chaud.

10

Selon un deuxième exemple, on obtient une préparation en gélules en mélangeant l'ingrédient actif avec un diluant et en versant le mélange obtenu dans des gélules molles ou dures.

15

Pour une administration parentérale, on utilise des suspensions aqueuses, des solutions salines isotoniques ou des solutions stériles et injectables qui contiennent des agents de dispersion et/ou des mouillants pharmacologiquement compatibles, par exemple le propylèneglycol ou le butylèneglycol.

20

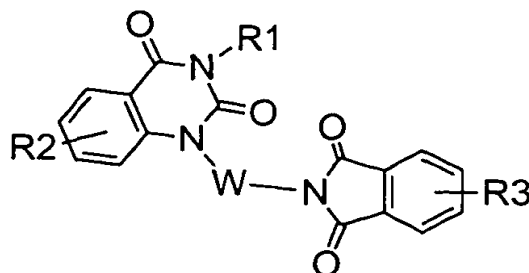
La présente invention selon un autre de ses aspects, concerne également une méthode de traitement des pathologies ci-dessus indiquées qui comprend l'administration d'un composé selon l'invention ou un des ses sels ou hydrates.

25

Revendications :

1. Composé de formule (I)

5



10

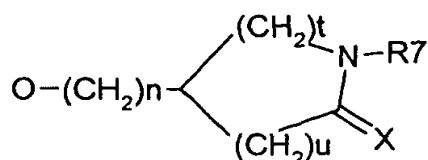
(I)

dans laquelle :

15 R_1 représente un groupe C_{1-6} alkyle, C_{2-6} alkényle, C_{3-6} cycloalkyle, hydroxy- C_{1-6} alkyle ou C_{1-3} alcoxy- C_{1-6} alkyle,

R_2 représente un groupe NR_8R_9 , $-O-C_{1-6}$ alkylène $-NR_4R_5$, $-O-C_{1-6}$ alkylène- $CONR_4R_5$, $-O-C_{1-6}$ alkylène- CO_2R_6 , ou un groupe de formule :

20



25

R_3 représente un atome d'hydrogène, un hydroxy, un atome d'halogène, un cyano, un nitro, un amino, un groupe C_{1-3} alkyle,

30 R_4 et R_5 , identiques ou différents, représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène, un groupe C_{1-6} alkyle, C_{3-6} cycloalkyle, hydroxy- C_{1-6} alkyle, C_{1-3} alcoxy- C_{1-6} alkyle ou un hétérocycle comprenant de 3 à 5 atomes de carbone et un atome d'azote, l'atome d'azote étant éventuellement substitué par un groupe C_{1-6} alkyle, C_{2-6} alkényle, C_{3-6} cycloalkyle, ou phényl- C_{1-3} alkyle, ou

R_4 et R_5 ensemble forment un groupe $-(CH_2)_q-$ ou $-(CH_2)_r-Z-(CH_2)_s-$ avec q ou (r + s) pouvant prendre les valeurs de 2 à 6 et où Z représente un atome d'oxygène ou un atome d'azote, l'atome d'azote éventuellement substitué par un groupe

35 C_{1-6} alkyle, C_{3-6} cycloalkyle, C_{3-6} cycloalkyle- C_{1-3} alkyle ou phényl- C_{1-3} alkyle,

R_6 représente un groupe C_{1-6} alkyle,

R_7 représente un atome d'hydrogène, un groupe C_{1-3} alkyle, C_{3-6} cycloalkylcarbonyle, C_{1-6} alkylcarbonyle, phénylcarbonyle, le groupe phényle étant éventuellement substitué par un hydroxy, un atome d'halogène, un cyano, un nitro, un amino, un groupe C_{1-3} alkyle, C_{1-3} alcoxy,

5

R_8 représente un atome d'hydrogène ou un groupe C_{1-6} alkyle,

et R_9 représente un groupe C_{1-6} alkyle,

ou R_8 et R_9 ensemble forment un groupe $-(CH_2)_q-$ ou $-(CH_2)_r-Z-(CH_2)_s-$ avec q ou (r + s) pouvant prendre les valeurs de 2 à 6 et où Z représente un atome d'oxygène

10

ou un atome d'azote, l'atome d'azote étant éventuellement substitué par un groupe C_{1-3} alkyle,

X représente deux atomes d'hydrogène ou un atome d'oxygène,

15

W représente un groupe C_{1-3} alkylène ou C_{2-3} alkénylène,

n est égale à 1, 2, 3, ou 4, t est égal à 0 ou 1 et u est égal à 2, 3 ou 4, ainsi que ses sels et hydrates.

20

2. Composé selon la revendication 1 caractérisé en ce que

R_1 représente un groupe C_{1-6} alkyle ou C_{1-3} alcoxy- C_{1-6} alkyle, et

R_4 et R_5 , identiques ou différents, représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène, un groupe C_{1-6} alkyle, C_{3-6} cycloalkyle, hydroxy- C_{1-6} alkyle,

25

ou un hétérocycle comprenant 3, 4 ou 5 atomes de carbone et un atome d'azote, l'atome d'azote étant éventuellement substitué par un groupe

C_{1-6} alkyle, C_{2-6} alkényle, C_{3-6} cycloalkyle, ou phényl- C_{1-3} alkyle, ou

R_4 et R_5 ensemble forment un groupe $-(CH_2)_q-$ ou $-(CH_2)_r-Z-(CH_2)_s-$ avec q ou (r + s) pouvant prendre les valeurs de 2 à 6 et où Z représente un atome d'oxygène

30

ou un atome d'azote, l'atome d'azote étant éventuellement substitué par un groupe C_{1-3} alkyle, C_{3-6} cycloalkyle ou phényl- C_{1-2} alkyle, et

R_7 représente un atome d'hydrogène, un groupe C_{3-6} cycloalkylcarbonyle ou phénylcarbonyle, le groupe phényle étant éventuellement substitué par un

35

hydroxy, un atome d'halogène, un cyano, un nitro, un amino, un groupe C_{1-3} alkyle, C_{1-3} alcoxy, de préférence un groupe C_{1-3} alcoxy, et

R_8 et R_9 ensemble forment un groupe $-(CH_2)_q-$ ou $-(CH_2)_r-Z-(CH_2)_s-$ avec q ou (r + s) pouvant prendre les valeurs de 2 à 6 et où Z représente un atome d'oxygène

ou un atome d'azote, l'atome d'azote étant éventuellement substitué par un groupe C_{1-3} alkyle, et

W représente un groupe C_{1-3} alkylène.

5

3. Composé selon la revendication 1 caractérisé en ce que :

R_1 représente un isopropyle ou un méthoxyéthyle, et

R_2 représente un groupe :

10 * NR_8R_9 , ou R_8 et R_9 ensemble forment un groupe $-(CH_2)_r-Z-(CH_2)_s-$ avec r et s égal à 2 et Z représentant un atome d'oxygène ou un atome d'azote, l'atome d'azote étant substitué par un groupe C_{1-3} alkyle, ou

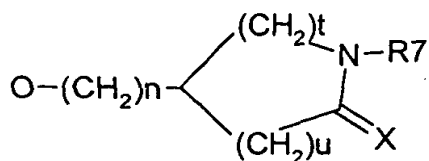
* $-O-C_{1-3}$ alkylène $-NR_4R_5$, où R_4 et R_5 ensemble forment un groupe $-(CH_2)_q-$, avec q égal à 4 ou 5, de préférence 4, ou $-(CH_2)_r-Z-(CH_2)_s-$ avec - avec r et s égal à 2 et Z représentant un atome d'oxygène, ou

15 * $-O-C_{1-4}$ alkylène- $CONR_4R_5$, où R_4 et R_5 , identiques ou différents, représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène, un groupe C_{1-3} alkyle, C_{3-5} cycloalkyle, hydroxy- C_{1-3} alkyle, ou un hétérocycle comprenant 4 ou 5 atomes de carbone et un atome d'azote, l'atome d'azote étant substitué par un groupe phényl- C_{1-3} alkyle ou R_4 et R_5 ensemble forment un groupe $-(CH_2)_q-$,
20 avec q égal à 3, 4 ou 5, ou $-(CH_2)_r-Z-(CH_2)_s-$ avec r et s égal à 2 et Z représentant un atome d'oxygène, ou un atome d'azote, l'atome d'azote étant substitué par un groupe C_{1-3} alkyle, ou

* $-O-C_{1-6}$ alkylène $-CO_2R_6$ où R_6 représente un groupe C_{1-3} alkyle, ou

* un groupe de formule :

25



30 où n égal 1 ou 2, de préférence 1, t égal 0, u égal 3 ou 4, de préférence 3, X représente deux atomes d'hydrogène ou un atome d'oxygène et R_7 représente un atome d'hydrogène, un groupe C_{3-4} cycloalkylcarbonyl ou phénylcarbonyl, le groupe phényle étant éventuellement substitué par un groupe C_{1-3} alcoxy, de préférence un méthoxy, et

35

R_3 représente un atome d'hydrogène, et

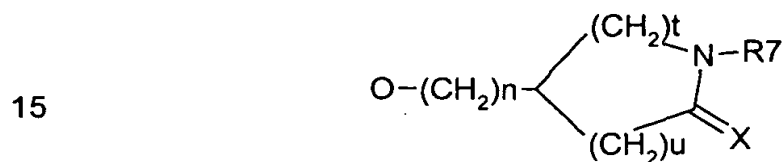
W représente un groupe C_{1-3} alkylène.

4. Composé selon l'une des revendications 1 à 3 caractérisé en ce qu'il consiste en le :

-N-Cyclopentyl-2-[[1-[(1,3-dioxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)-méthyl]-3-(1-méthyléthyl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tétrahydroquinazolin-6-yl]oxy]acétamide,

- 5 -1-[(1,3-dioxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)méthyl]-3-(1-méthyléthyl)-6-(3-morpholin-4-ylpropoxy)quinazoline-2,4(1H, 3H)-dione ou
1-[(1,3-dioxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)méthyl]-3-(1-méthyléthyl)-6-morpholin-4-yl-quinazoline-2,4(1H, 3H)-dione.

- 10 5. Procédé de préparation d'un composé de formule (I), selon l'une des revendications 1 à 3, dans laquelle R_2 représente un groupe $-O-C_{1-8}$ alkylène- CO_2R_6 ou un groupe $-O-C_{1-6}$ alkylène $-NR_4R_5$ ou un groupe de formule :



avec t, n, u, R_4 , R_5 , R_6 et R_7 tels que définis dans la formule (I), selon l'une des revendications 1 à 3 caractérisé en ce que l'on fait réagir un composé de formule (II) :



(II)

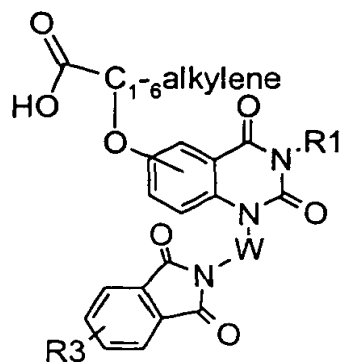
dans laquelle R_1 , R_3 et W sont tels que définis dans la revendication 1, avec

- 30 - soit un halogénure d'alkyle de formule R_2X , dans laquelle X représente un halogène et R_2 est tel que défini précédemment, en présence d'une base,
- soit un alcool R_2OH , dans laquelle R_2 est tel que défini précédemment.

6. Procédé de préparation d'un composé de formule (I), selon l'une des revendications 1 à 3, dans laquelle R_2 représente un groupe $O-C_{1-6}$ alkylène- $CONR_4R_5$ caractérisé en ce que l'on fait réagir un composé de formule (IV)

5

10



(IV)

15

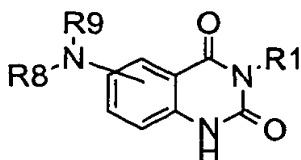
dans laquelle W , R_1 et R_3 sont tels que définis dans la revendication 1, avec une amine de formule HNR_4R_5 , dans laquelle R_4 et R_5 sont tels que définis dans la revendication 1.

20

7. Procédé de préparation d'un composé de formule (I), dans laquelle R_2 représente un groupe NR_8R_9 , selon l'une des revendications 1 à 3 caractérisé en ce que :

l'on fait réagir une quinazolinedione de formule (IX)

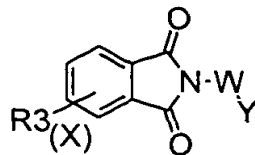
25



(IX)

dans laquelle R_1 , R_8 et R_9 sont tels que définis dans la revendication 1, avec un composé de formule (X)

30



(X)

35

dans laquelle R_3 et W sont tels que définis dans la revendication 1 et Y représente un halogène ou un groupe partant.

8. Composition pharmaceutique contenant un composé de formule (I), selon l'une des revendications 1 à 4 et au moins un excipient pharmaceutique.

5 9. Utilisation d'un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 4 pour la préparation d'un médicament destiné à traiter une pathologie où une inhibition de la phosphodiesterase 5 apporte un bénéfice thérapeutique.

10 10. Utilisation d'un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 4 pour la préparation d'un médicament destiné à traiter l'hypertrophie bénigne de la prostate, l'incontinence, la vessie obstruée, la dysménorrhée, l'accouchement précoce ou prématuré, les dysfonctionnements érectiles ou dysfonctionnements sexuels, l'angine de poitrine, l'hypertension pulmonaire, l'attaque d'apoplexie, l'athérosclérose, l'insuffisance ventriculaire, les
15 désordres vasculaires périphériques, l'asthme, la bronchite, la rhinite allergique, le glaucome ou les désordres de motilité intestinale.